

Erteilt auf Grund des Ersten Überleitungsgesetzes vom 8. Juli 1949

(WIGBLS 175)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



AUSGEGEBEN AM

3. JULI 1952

DEUTSCHES PATENTAMT

# PATENTCHRIFT

Nr 842 943

KLASSE 12p GRUPPE 9

p 29693 IV c / 12 p D

Dr. Karl Miescher, Riehen und Dr. Adrian Marxer, Basel (Schweiz)  
sind als Erfinder genannt worden

Ciba Aktiengesellschaft, Basel (Schweiz)

## Verfahren zur Herstellung neuer Imidazoline

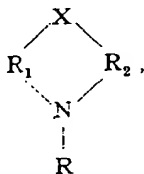
Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 1. Januar 1949 an

Patentanmeldung bekanntgemacht am 31. Oktober 1951

Patenterteilung bekanntgemacht am 15. Mai 1952

Die Priorität der Anmeldungen in der Schweiz vom 14. Februar und 24. Dezember 1947  
ist in Anspruch genommen

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Imidazolininen der Formel



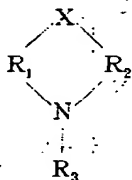
worin  $R_1$  und  $R_2$  mit X und N verbundene Ortho-Phenylengruppen, X ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, als Glied des N-enthaltenden 6-Ringes, und

R eine Imidazolinyl-(2)-methylgruppe bedeuten. Die Phenylengruppen können unsubstituiert oder substituiert sein, z. B. durch Alkyl-, wie Methyl- oder Äthyl-, freie, verätherte oder veresterte Oxygruppen, wie Alkoxy-, Aralkoxy- oder Acyloxy-, beispielsweise Methoxy-, Äthoxy-, Propyloxy-, Butyloxy-, Benzyl-oxy-, Acetoxy- oder Benzoyloxy-, ferner Amino- oder Nitrogruppen oder Halogenatome. Auch kann der Imidazolinrest Substituenten, z. B. Alkyl-, wie Methyl-, Äthyl- oder Propylgruppen aufweisen.

Die neuen, pharmabiologisch geprüften Verbindungen, insbesondere solche der obigen Formel, worin X ein Schwefelatom bedeutet, z. B. das 2-[Phenthi-

azinyl-(N-methyl)-imidazolin; zeigen sympathicolytische Wirkungen.

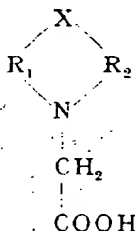
Die neuen Imidazoline werden erhalten, wenn man reaktionsfähige Ester von 2-Oxymethylimidazolinen auf Verbindungen der Formel



worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{X}$  die obige Bedeutung besitzen und  $\text{R}_3$  ein bei der Reaktion sich abspaltender Rest, z. B. ein Wasserstoff- oder ein Metall-, wie Natriumatom, ist, einwirken läßt.

Als reaktionsfähige Ester von 2-Oxymethylimidazolinen werden insbesondere solche mit starken anorganischen und organischen Säuren, wie Halogenwasserstoffsäuren sowie Alkyl- und Arylsulfonsäuren, verwendet. Diese Ester werden vorzugsweise in Form ihrer Salze umgesetzt. Die Metallverbindungen der Phenthiazine und Phenoxazine werden vorteilhaft nur verwendet, wenn die letzteren keine freien Oxygruppen enthalten. Die Umsetzung kann in An- oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln und bzw. oder Kondensationsmitteln durchgeführt werden.

Eine andere Ausführungsform des Verfahrens besteht darin, daß man Carbonsäuren der Formel



worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{X}$  die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, oder ihre reaktionsfähigen Säurederivate mit Alkylendiaminen, die an benachbarten Kohlenstoffatomen, die Aminogruppen besitzen, umgesetzt.

Als Derivate der Säuren können z. B. Imidoäther, Imidhalogenide, Thioamide, Thioimidoäther, Amide, Ester, Halogenide, Amidine und Nitrile verwendet werden. Statt die Säurederivate selbst als Ausgangsstoffe zu benutzen, kann das Verfahren auch unter solchen Bedingungen durchgeführt werden, daß sie im Laufe der Umsetzung entstehen. So ist es möglich, an Stelle der Thioamide die entsprechenden Nitrile in Gegenwart von Schwefelwasserstoff umzusetzen. Dabei kann der Schwefelwasserstoff auch im Verlaufe der Reaktion aus Schwefelwasserstoff abgebenden Mitteln, wie Schwefelkohlenstoff, Phosphorpentasulfid, Alkalisulfiden, Ammoniumsulfiden, Eisensulfid oder Aluminiumsulfid, gegebenenfalls in Gegenwart von geringen Mengen Wasser, gebildet werden. Setzt man die Nitrile direkt mit den Alkylendiaminen um, so werden die letzteren vorzugsweise in Form ihrer Monosalze verwendet. Die Alkylendiamine können

am Kohlenstoff substituiert sein, z. B. durch Alkyl-, wie Methyl-, Äthyl- oder Propylreste. Auch können sie am Stickstoff Substituenten aufweisen. So läßt sich z. B. der N,N'-Äthylenharnstoff umsetzen. Die Versuchsbedingungen können je nach den Ausgangsstoffen verschieden sein. So läßt sich die Umsetzung in An- oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln und bzw. oder Kondensationsmitteln bei niedriger oder höherer Temperatur und verschiedenen Drucken durchführen. Ferner kann die eine Reaktionskomponente im Überschuß verwendet werden; eine Ausführungsform des Verfahrens besteht z. B. darin, daß bei der Umsetzung der Alkylcarbonsäuren ein Überschuß an Alkylendiaminen zur Anwendung gelangt. Das Verfahren läßt sich auch in zwei Stufen durchführen, indem z. B. zuerst die Acylderivate der Alkylendiamine gebildet und diese mit Wasser abspaltenden Mitteln, wie Calciumoxyd, erhitzt werden.

Sofern die bei der vorliegenden Erfindung verwendeten Ausgangsstoffe in der Literatur nicht beschrieben sind, lassen sie sich nach an sich bekannten Methoden gewinnen.

In den verfahrensgemäß erhaltenen Verbindungen kann eine Acyloxygruppe durch Behandlung mit hydrolysierenden Mitteln oder z. B. eine Alkoxy-, wie Benzoyloxygruppe, mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff oder hydrolysierenden Mitteln in eine freie Oxygruppe übergeführt werden. Von Verbindungen mit freier Oxygruppe lassen sich mit veresternden oder veräthernden Mitteln Ester z. B. aliphatischer Säuren, wie der Essigsäure, Propionsäure oder Buttersäure, oder aromatischer Säuren, wie der Benzoessäure, bzw. Äther, beispielsweise Alkyl- oder Aminoalkyläther, gewinnen.

Die erhaltenen Imidazoline bilden leicht Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, z. B. mit Halogenwasserstoffsäuren, wie der Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfosäure, oder Toluolsulfosäure, Essigsäure.

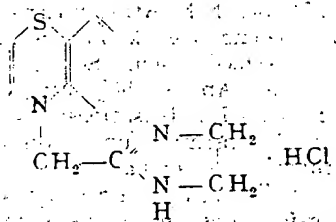
Die Verfahrensprodukte sollen als Heilmittel Verwendung finden.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher beschrieben, ohne damit ihren Umfang in irgendeiner Weise zu beschränken. Dabei ist das Verhältnis zwischen Gewichtsteil und Volumteil dasselbe wie zwischen Gramm und Kubikzentimeter. Die Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel 1

79,7 Gewichtsteile Phenthiazin und 31,0 Gewichtsteile 2-Chlormethylimidazolinhydrochlorid werden mit 200 Volumteilen o-Dichlorbenzol unter Rühren 14 Stunden in einem Ölbad von 150° gerührt. Nach dem Erkalten verdünnt man das Reaktionsprodukt mit Äther und zieht mehrfach mit Wasser aus. Aus den wässrigen Anteilen fallen, besonders beim Kühlen, sandige Kristalle des Hydrochlorids von 2-[Phenthiazinyl-(N-methyl)-imidazolin] aus, von denen abgesaugt wird; die Mutterlaugen liefern beim Einengen unter vermindertem Druck und anschließendem Kühlen weitere Mengen dieser Verbindung, so daß ihre Ausbeute etwa 63% beträgt. Sie kann

durch Umkristallisieren aus Alkohol-Essigester gereinigt werden, schmilzt dann bei 241 bis 243° und besitzt die Formel:



Beispiel 2

23,8 Gewichtsteile Phenthiazinyl-(N)-essigsäurenitril (dargestellt aus Phenthiazin, Formaldehyd und Blausäure) werden mit 7,2 Gewichtsteilen Äthylendiamin vermischt und etwa 0,2 Gewichtsteile Schwefelwasserstoff in die Mischung eingeleitet. Nun wird auf dem Wasserbad bis zur Beendigung der Ammoniakabspaltung erhitzt, das überschüssige Äthylendiamin entfernt, das Reaktionsprodukt in verdünnter Mineralsäure aufgenommen, die wässrige Lösung alkalisch gestellt und die so erhaltene Base in alkoholischer Lösung in das Hydrochlorid des 2-[Phenthiazinyl-(N)-methyl]-imidazolins übergeführt, welches identisch mit der im Beispiel 1 beschriebenen Verbindung ist.

Dieselbe Verbindung wird auch erhalten, wenn man das Phenthiazinyl-(N)-essigsäurenitril mit einem Monosalz des Äthylendiamins, wie z. B. Äthylendiaminmono-p-toluolsulfonat, erhitzt, die Base isoliert und in ihr Hydrochlorid überführt.

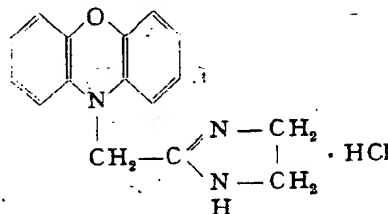
Beispiel 3

19,92 Gewichtsteile Phenthiazin in 150 Volumteilen trockenem Benzol und 4,70 Gewichtsteile Natriumamid werden 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Hierauf läßt man bei einer Innentemperatur von etwa 60° eine benzolische Lösung von 2-Chlormethylimidazolin zutropfen, das aus 18,60 Gewichtsteilen 2-Chlormethylimidazolinhydrochlorid mit Kaliumhydroxyd freigesetzt wurde. Es wird dann noch 2 Stunden bei Siedetemperatur gehalten, gekühlt, die Benzollösung zuerst mit Wasser, dann mit verdünnter Salzsäure ausgezogen. Die Salzsäureauszüge werden im Vakuum eingeeengt und mit konzentrierter Kochsalzlösung versetzt. Es kristallisiert das Hydrochlorid des 2-[Phenthiazinyl-(N)-methyl]-imidazolins aus, das aus Alkohol-Essigester umkristallisiert wird. Es ist identisch mit dem Produkt aus Beispiel 1. Ausbeute: 55%.

Beispiel 4

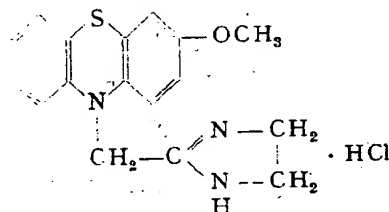
18,32 Gewichtsteile Phenoxazin werden im Ölbad geschmolzen, die Temperatur auf 160° gesenkt und 15,50 Gewichtsteile 2-Chlormethylimidazolinhydrochlorid unter Rühren eingetragen. Nach 2 Stunden Rühren bei 150° in Stickstoffatmosphäre wird der Kolbeninhalt fest. Das erhaltene Reaktionsprodukt wird zerrieben, mit 350 Volumteilen Wasser ausgekocht und filtriert. Das Wasser wird unter vermindertem Druck verdampft, der Rückstand in heißem

absolutem Alkohol aufgenommen, nochmals filtriert und mit Essigester versetzt und gekühlt. Es kristallisiert das Hydrochlorid des 2-[Phenoxazinyl-(N)-methyl]-imidazolins aus, das nach einer weiteren Kristallisation bei 238 bis 239° schmilzt. Ausbeute: 52%.



Beispiel 5

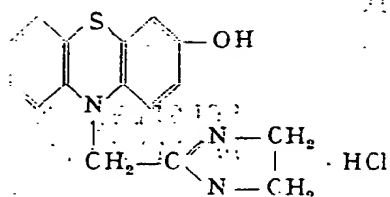
22,93 Gewichtsteile 2-Methoxyphenanthiazin und 15,50 Gewichtsteile 2-Chlormethylimidazolin werden in 125 Volumteilen Butylalkohol 12 Stunden gekocht. Ein leichter Stickstoffstrom wird während der Reaktion übergeleitet. Die filtrierte Butylalkohollösung wird unter vermindertem Druck verdampft, der Rückstand mit Äther und Wasser geschüttelt, das Wasser im Vakuum entfernt, das zurückbleibende Harz in absolutem Alkohol gelöst und fraktioniert mit Essigester gefällt. Die ersten dunklen Anteile werden nicht verwendet. Aus dem anschließend gefällten Harz läßt sich nach längerem Stehen das kristalline 2-[2'-Methoxyphenanthiazinyl-(N)-methyl]-imidazolinhydrochlorid der Formel



in einer Ausbeute von 56% isolieren, das, aus Alkohol-Essigester umkristallisiert, den Schmelzpunkt 211 bis 213° zeigt.

Beispiel 6

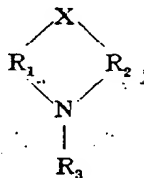
Die in Beispiel 5 genannten Mengen 2-Methoxyphenanthiazin und 2-Chlormethylimidazolinhydrochlorid werden in 150 Volumteilen o-Dichlorbenzol 15 Stunden bei 150° im Stickstoffstrom gerührt. Aus der erkalteten Lösung scheidet sich eine violette amorphe Masse aus, die durch Absaugen isoliert und in Wasser zum größten Teil gelöst werden kann. Die filtrierte, wässrige Lösung wird im Vakuum verdampft, der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen und mit Essigester fraktioniert gefällt. Die zuerst ausgefallenen Anteile werden verworfen und die späteren Fällungen nochmals aus Alkohol mit Essigester umgefällt, worauf allmählich Kristallisation eintritt. Ausbeute: 60%. Das Produkt ist in verdünnter Lauge klar löslich, ein Beweis, daß die Methoxygruppe zur Oxygruppe aufgespalten wurde. Es handelt sich somit um das 2-[2'-Oxyphenanthiazinyl-(N)-methyl]-imidazolinhydrochlorid der Formel



worin  $R_1$  und  $R_2$  mit X und N verbundene Ortho-Phenylengruppen, X ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, als Glied des N-enthaltenden 6-Ringes, und  $R_3$  einen bei der Reaktion sich abspaltenden Rest bedeuten, einwirken läßt oder Carbonsäuren der Formel

# PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung neuer Imidazoline, dadurch gekennzeichnet, daß man reaktionsfähige Ester von 2-Oxymethylimidazolin auf Verbindungen der Formel



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und X die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, bzw. ihre reaktionsfähigen Säurederivate mit Alkylendiaminen, die an benachbarten Kohlenstoffatomen die Aminogruppen besitzen, umsetzt.

